UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 - 1948

SUR UN CAS DE SPRUE TROPICALE

Étude anatomo-pathologique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 23 Juillet 1948

PAR

Daniel BEYTOUT

Diplômé de Médecine Coloniale
Diplômé d'Hygiène

Né à TULLE (Corrèze), le 25 Janvier 1923

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, Professeur..... *Président*
CREYX, Professeur.....
DE GRAILLY, Professeur. *Juges*
VERGER, Professeur.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 - 1948

SUR UN CAS DE SPRUE TROPICALE

Étude anatomo-pathologique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 23 Juillet 1948

PAR

Daniel BEYTOUT

Diplômé de Médecine Coloniale
Diplômé d'Hygiène

Né à TULLE (Corrèze), le 25 Janvier 1923

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, Professeur..... *Président*
CREYX, Professeur.....
DE GRAILLY, Professeur. *Juges*
VERGER, Professeur.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.
ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERT, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale et gynécologie.	CHARRIER.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales) ; — DUFOUR (Anatomie) ;
GIRARD (Histoire naturelle pharmaceutique) ; — MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N.
Physiologie	N.
Médecine générale	BROUSTET.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Chimie biologique	TAYEAU.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	N.
Puériculture	PERY.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N.

	MM.
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	N.
Parasitologie et biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel GALLAIS

Professeur agrégé du Service de Santé
des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux coloniaux

Qui inspira cette thèse, qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef de 2e Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS JUGES

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. BONNIN

Professeur de Médecine Coloniale et de Clinique des Maladies exotiques

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

Il est une affection qui frappe l'étudiant en médecine tropicale par la richesse de sa séméiologie, le mystère de son étiologie et le pittoresque de ses noms : nous voulons parler de la « Sprue » tropicale, diarrhée de Cochinchine des premiers conquérants de cette terre lointaine. Aussi partions-nous en Extrême-Orient ayant clairement en tête la description qui nous en avait été faite au cours de Médecine Tropicale de la Faculté de Bordeaux. Nous retrouvâmes, entre l'amibiase et le paludisme si polymorphes et fuyants à l'esprit, son riche tableau clinique dans le précis de médecine coloniale de Joyeux, lorsque sur le bateau nous nous efforcions de prévoir notre avenir de médecin en Indochine.

Au cours d'un passage à Saïgon, aimablement accueilli par le médecin lieutenant-colonel Gallais, professeur agrégé du service de santé des troupes coloniales, dans son service de l'Hôpital Grall, nous portâmes vite un intérêt tout particulier au cas de sprue tropicale qu'il soignait alors et dont voici l'observation brièvement résumée.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATION CLINIQUE

B... Séraphin), sergent à la 10e D.B.L.E.

Au mois de février 1947, sans prodrome autre qu'une impuissance génitale datant de quinze jours, sans le moindre antécédent digestif, B... a été pris d'une diarrhée très importante (15 à 20 selles mousseuses, malodorantes, représentant 5 à 8 litres de matières), accompagnée de coliques. Il est hospitalisé à Tourane. A deux reprises on ne lui trouve pas d'amibe ; on lui fait néanmoins 0 gr. 60 d'émétine sans résultat, puis un traitement au Ganidan qui donne une amélioration. B... sort alors de l'hôpital et est repris presque immédiatement de la même diarrhée. Il n'a pas d'appétit, est très amaigri, sans force. Hospitalisé à nouveau, on ne trouve pas d'amibe dans ses selles. On décide alors de l'envoyer à Saïgon dans le service du Docteur GALLAIS, où il arrive le 27 mai.

La diarrhée est toujours aussi abondante, mousseuse, malodorante, peu colorée. La langue est dépapillée, vernissée, le malade n'a plus de goût. L'amaigrissement est considérable (28 kgs en 4 mois). Les téguments ont une teinte gris sale, les conjonctives sont pâles. Il existe de l'œdème malléolaire. Le malade se plaint de douleurs intenses dans le testicule droit.

L'alimentation abondante et variée de notre malade élimine l'hypothèse d'une carence d'origine alimentaire.

L'examen, outre l'état de cachexie et la pâleur des téguments, révèle :

— Tension artérielle : 9,5 - 7.

— Testicules normaux. Aucun signe neurologique.

— Abdomen météorisé. Foie dépassant légèrement le rebord costal, un peu douloureux.

Un traitement est institué : cure émétinienne, 0,60 bien tolérée. Perfusion de 500 cc. de plasma additionné de vitamines B^1, B^2, PP, C + Syncortyl + Stérandryl pendant deux jours, puis 250 cc. de plasma tous les jours avec les mêmes vitamines et hormones.

Le régime alimentaire est varié : viandes, fruits.

L'état général et digestif s'améliore et, le 2 juillet, première selle ferme.

A la suite d'une infiltration lombaire motivée par la persistance de la douleur testiculaire droite, apparition d'un « burning foot » à droite. Cette causalgie plantaire persistera jusqu'à la fin.

Le 19 juillet : point de côté hépatique brutal et violent, foie très douloureux, augmenté de volume, hémidiaphragme ne bougeant pas sous l'écran. On entreprend une nouvelle série d'émétine, mal supportée, qu'on arrête à 0 gr. 40.

Amélioration du côté du foie, mais apparition d'une toux grasse : la radioscopie montre une image d'abcès de la base droite. On entre prend la pénicillinothérapie.

Cependant l'état général et digestif ont décliné. La cachexie se poursuit inexorablement et la mort survient le 7 août 1947.

Parmi les examens de laboratoire nous notons :

Examens de selles :

Plusieurs recherches vaines de parasites.

Coproculture négative.

Histochimie :

Grains d'amidon abondants.

Cristaux de phosphates ammoniaco-magnésiens.

Globules graisseux abondants. Quelques cristaux d'acide gras.

Pas de fibre musculaire ou élastique.

Formules sanguines :

	28-5	9-6 [1]	17-6	25-6	17-7	29-7
G. R. (millions) ...	3,680	2,660	3,040	3,120	3,210	2,600
Hémoglobine	65 %	55 %	60 %	50 %	60 %	80 %
Valeur globulaire .	1	1	1	[1]0,8	[1]1	1,5
G. B.	7.000	6.800	4.600	6.000	10.000	13.400
Poly. N.	57 %	74 %	65 %	66 %	80 %	93 %
Poly. E.	0 %	0 %	2 %	2 %	3 %	
Lympho.....	7 %	9 %	11 %	18 %	8 %	2 %
Grand Mono.	14 %	5 %	7 %	7 %	6 %	0 %
Moyen Mono.	22 %	12 %	15 %	15 %	1 %	4 %
Divers [1].....					1 plas-[1] mocyte	1 plas-[1] mocyte

Myélogramme : 5 % mégaloblastes le 17 juin 1946.

Recherche hématozoaire négative.

Temps de saignement et de coagulation normaux.

Glycémie : 1,20. Azotémie : 0,42.

Protéines le 17 juin 1946 : $\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = \frac{27,78}{21,89} = 1,20$

le 7 août 1947 : $\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = \frac{20,45}{31,15} = 0,65$

Transit intestinal très accéléré (évacuation complète en treize heures).

Chimisme gastrique (17 juin) :

	HCl libre	Acidité totale
	—	—
Avant histamine	0,40	1,20
Après histamine	0,49	1,31

En conclusion de cette observation clinique et biologique nous pouvons dire : Il s'agit d'une sprue apparue d'emblée chez un malade sans antécédents digestifs, et terminée tragiquement par l'apparition d'une suppuration pulmonaire vraisemblablement amibienne.

L'autopsie fut faite trois heures après la mort. Mais avant de l'étudier en détail, il est nécessaire de revoir l'histoire et la clinique de la sprue afin de situer les problèmes que nous pose l'anatomie pathologique de ce curieux syndrome et les constatations nécropsiques de notre cas particulier.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE LA SPRUE

LA CONCEPTION MODERNE

Empruntons, en la modifiant un peu, la définition de BLANC et SIGUIER.

La sprue est une maladie chronique caractérisée par :

a) Une diarrhée avec stéatorrhée et selles abondantes peu colorées, fermentescibles ;

b) Des lésions des muqueuses buccale et linguale ;

c) Une anémie importante souvent hyperchrome avec réaction médullaire mégaloblastique ;

d) Une émaciation progressive entrecoupée de quelques rémissions passagères.

Devant un tel tableau symptomatique, on doit porter le diagnostic de sprue ; mais il nous paraît important de rappeler qu'il peut exister un syndrome de stéatorrhée avec anémie, lésions des muqueuses et émaciation progressive secondaire à une cause anatomique connue troublant l'absorption intestinale ; citons par exemple :

— 4 cas de MACKIE et FAIRLEY (lymphadénopathies mésentériques variées) ;

— 1 cas de GLYNN et ROSENHEIM (maladie d'Hodgkin mésentérique) ;

— 4 cas d'Adlersberg et Schein (lymphadénopathies, amylose intestinale).

Il faut donc ajouter à cette définition :

e) Cette affection se produisant en l'absence de cause anatomique connue, entravant l'absorption intestinale.

Une telle définition ne fait aucune différence entre sprue tropicale et sprue nostras. Nous rejoignons donc sur ce point l'opinion de Thaysen et de nombreux auteurs tels que Toullec et Riou, Dubarry et Moretti, etc. Nous éliminerons cependant de notre étude la maladie de Gee-Herter, qui, en admettant qu'elle procède de la même cause morbigène, a, du fait du terrain sur lequel elle évolue, des caractères particuliers.

Le fil conducteur d'une définition précise nous était nécessaire pour retrouver, identique à elle-même, la sprue sous les noms divers que lui donneront les auteurs. Le premier en date, Aretee de Cappadoce, médecin d'Asie Mineure du 1er siècle de notre ère, en donne une remarquable description sous le nom de « κοϊλιακος ». Seize siècles plus tard (1672), Vincent Ketchner donnera avec une description bien inférieure son nom à la maladie *(De aphlis nostribus seu Belgarum Spruw)*. Puis Jonh Bickwell, en Amérique (1737), Hillary, aux Barbades, isolèrent — ce qui fut plus tard l'objet de controverses — ce syndrome de la dysenterie chronique. Au XIXe siècle Dutroulau, Saint-Vel, le décrivent aux Antilles, le rattachant à la dysenterie dont il n'est pour eux qu'une forme clinique, cependant que les Anglais Morehead, Ronald Martin, Moore, Fayrer, aux Indes en font une entité distincte désignée par les noms de *Hill Diarrhea*, *Hill Trot*, *Simla Trot* ; Patrick Manson en Chine, Van Der Burgh aux Indes Néerlandaises lui donnent le nom de sprue.

Cependant les médecins de la Marine française, qui différencient par la clinique cette diarrhée de la dysenterie chronique, la désignent sous le nom de Diarrhée de Cochinchine (Gues, Kelsch, Berthier, Mahen Leroy de Méricourt et

Layet, pour ne citer que les principaux). Leurs avis sont partagés sur la question de l'identité (simple variété clinique de la dysenterie) ou de la différence totale des deux maladies.

Bertrand et Fontan, en 1887, étudient à fond le problème et publient une importante monographie sur ce syndrome dont ils unifient la dénomination sous le nom d'entéro-colite chronique des pays chauds. Le nom ne prévalut point, mais avec Bertrand et Fontan en France, Thin, Beneke, P. Manson en Angleterre, et Van Der Burgh en Hollande, l'étude anatomo-clinique de la sprue est entreprise : que va-t-elle donner ?

Les descriptions anatomiques sont en accord jusqu'au début du XX^e^ siècle, après les autopsies de Bertrand et Fontan (1887), Thin, Wethered (1890), Faber (1904), P. Manson (1900) et la monographie de Carnegie Brown (1908), l'étude de Manson Bahr (1914). Les lésions du tractus digestif et des glandes annexes sont ainsi décrites :

1. Lésions dégénératives inconstantes du foie, des reins, du pancréas (ce dernier organe est constamment atteint selon Bertrand et Fontan) ;

2. Degré varié de desquamation, d'érosions et d'ulcérations atteignant surtout le grêle dans sa partie terminale et un peu le côlon.

— Dégénérescence des villosités, des glandes et des follicules;

— Infiltration leucocytaire dans la sous-muqueuse ;

— Fibrose de la sous-muqueuse.

P. Manson écrit : « La desquamation épithéliale est surtout marquée vers l'extrémité de l'iléon et dans le côlon ; mais elle peut exister à un degré plus ou moins marqué, soit par place, soit d'une manière continue, de la bouche à l'anus. »

Et Ph. Manson-Bahr traduit l'opinion généralement admise en 1914 : « Il est évident que les lésions primitives de la sprue sont constituées par les ulcérations qui affectent principalement la portion basse de l'iléon. »

Cependant les ulcérations ne sont pas constantes. Déjà Wethered, en 1890, avait émis des doutes et pensé que ces lésions sont principalement le fait de changements *post-mortem*. Mackie et Fairley (1929), Thaysen (1931) ne les retrouvent pas ; et l'accord se fait sur l'opinion de ce dernier pour lequel il n'existe pas de lésions spécifiques de la sprue et les examens anatomiques montrent à la fois des changements *post mortem* et le résultat trophique de cette longue maladie cachectisante. De fait, certains auteurs faisant des autopsies précoces retrouvent ces ulcérations, tels Rosenthal (1937), mais d'autres, tels Van Der Scher, Burgdorf et Barry, Burgdorf et Barry ne trouvent aucune altérations, cependant que Cordier Morenas et Croizat décrivent une colite ulcéreuse et Poursines et Dubarry des lésions non ulcératives du grêle associées à des ulcérations coliques. D'ailleurs Bertrand et Fontan n'avaient trouvé que 48 fois des ulcérations du grêle et 148 fois des ulcérations du côlon sur 208 autopsies, dont certaines portaient sur des dysenteries chroniques cataloguées entérocolites chroniques des pays chauds.

Les autres lésions décrites ne sont pas moins variables, la seule lésion considérée autrefois comme constante et primitive étant en réalité contingente. Autant dire que dans la sprue les renseignements fournis par l'étude anatomique sont surtout négatifs. Nous verrons cependant que cette étude peut nous fournir des éléments positifs. Mais auparavant, il convient de voir si la microbiologie et la chimie biologique nous ouvrent des voies plus claires.

Disons tout de suite que la bactériologie et la parasitologie, ne nous apportent pas de solution dans cette maladie parasitaire. Citons pour mémoire l'anguillule stercorale de Normand étudiée par Bavay et par Laveran, l'amibe inconstamment retrouvée, les monilias de Kolbrugge, Le Dantec, Ph. Manson Bahr Castellani, Ashford. Plus récemment sous l'influence de d'Herelie la bactériophagothérapie antidysentérique, s'attaquant à un germe paradysentérique supposé en cause, a donné des succès à Morison et Martin. Mais

ces succès thérapeutiques n'ont point entraîné la conviction et on ne peut actuellement incriminer aucun germe spécial dans l'étiologie de la sprue.

Nous en arrivons à la plus récente époque de l'histoire de ce syndrome, époque où le clinicien est aidé par le laboratoire et où la chimie biologique vient apporter des lumières nouvelles sur le mécanisme de la maladie.

L'analyse chimique des selles nous montre que les graisses présentes dans les selles sont dédoublées, prêtes à être absorbées. Il s'agit donc, non d'une insuffisance digestive comme l'insuffisance pancréatique, mais d'un trouble sélectif de l'absorption, car le suc pancréatique et la bile ont exercé normalement leurs effets physico-chimiques.

Le trouble porte aussi sur l'absorption des glucides : le glucose et le lévulose, normalement plus rapidement absorbés que les autres sucres en C_6, subissent le même sort que les autres, et il en résulte un aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée (J.-L. Lafond). Cette absorption sélective est une propriété de la cellule épithéliale de l'intestin et la physiologie localise donc la maladie au niveau de la cellule intestinale. Quelle en est l'origine ?

En 1927, s'inspirant des travaux de Wipple et Castle (1926) sur l'anémie pernicieuse, Bloombield et Wykoff employaient avec un remarquable succès l'extrait de foie dans le traitement de la sprue ; ces résultats furent confirmés par de très nombreux médecins et la maladie commença à être interprétée comme une maladie par carence en facteur antianémique. Rhoads reprit en 1940 sur des malades atteints de sprue le protocole expérimental de Castle ; mais ses résultats ne sont pas concordants : carence extrinsèque, carence intrinsèque, non absorption intestinale du principe de Wipple et Castle suivant les malades qu'il étudie, les uns et les autres étant atteints de sprue authentique.

Elders, sur le plan clinique, dès 1929, et de nombreux auteurs à sa suite, font de la sprue une carence complexe et

retrouvent les signes cliniques ou biologiques des carences en vitamines PP, C, B_2, D, etc.

En 1935-1936 Lazt et Verzär montrent le rôle des surrénales dans la phosphorylation et dans l'absorption des glucides et des lipides (ces deux absorptions nécessitant une phosphorylation). Ils réalisent chez le rat, expérimentalement, un syndrome assimilable à la sprue par l'intoxication par l'acide monoiodacétique qui bloque la phosphorylation. Robert Dubois confirme ces expériences et fait jouer un rôle important à la vitamine B_2, qui est utilisée phosphorylée par l'organisme sous forme de lacto-flavine phosphorique. En réalité les surrénales ne semblent pas nécessaires à la phosphorylation pour les auteurs anglo-américains modernes (*in* Bicknell et Prescott, p. 317).

Cependant les recherches de Lucy Wills, de Miller et Rhoads sur l'anémie par avitaminose B_2, l'étude de Mouriquand Dauvergne et M^me^ Edel sur l'avitaminose C subaiguë, la parenté avec la pellagre au point de vue clinique et, d'autre part, les résultats thérapeutiques par la vitamine PP seule (Justin Besançon) ou associée à la vitamine B_2 (Manson Bahr) ou mieux, par le traitement polyvitaminique (Toullec et Riou) permettent de supposer l'origine polycarentielle.

Enfin, les travaux américains sur l'acide folique, les résultats thérapeutiques impressionnants et sévèrement contrôlés (T. D. Spies et collaborateurs) tendent à faire admettre que la carence porte essentiellement sur cette substance minimale. Nous n'entrerons pas dans le détail des expérimentations biologiques ayant conduit à la découverte de cette nouvelle vitamine et nous réservons à plus tard une étude critique de son action non douteuse dans la sprue. Quoiqu'il en soit, nous avons acquis par cette étude de la sprue la conception moderne que l'on peut avoir de ce syndrome. La sprue est une polycarence et emprunte sa séméiologie aux diverses carences partielles ; c'est une polycarence d'absorption. « Le facteur extrinsèque antianémique assimilable à l'acide folique de Mitchell, partie

du groupement B_2, manque lui aussi à côté des autres constituants. La gastropathie et l'entéropathie par carence se constituent, bientôt irréversibles et entraînent la carence par entéropathie. » (Dubarry et Moretti, biologie médicale, 1946.) Cette conception est admise par la plupart des auteurs modernes (Rambert, etc.). Elle exprime en la détaillant la pensée du premier auteur qui décrivit la maladie : « *Haud solum concoctionis, sed etiam digestionis vitium mihi esse videtur* », et nous renseigne un peu sur ce « *vitium digestionis* » dont parle le vieil auteur. Il s'agit d'une entéropathie par carence, qui elle-même complète la carence en empêchant l'absorption normale. Demandons donc à l'étude anatomique qui suit de nous montrer ce trouble intestinal à la fois cause et effet de l'insuffisance vitaminique, et cherchons à faire un bilan des dégâts anatomiques que nous allons trouver en attribuant, dans la mesure du possible, chacun à sa cause ou à ses causes.

Chapitre III

ÉTUDE ANATOMIQUE

Précisons d'abord que l'autopsie fut faite dans un délai assez court, pour nous permettre d'affirmer que les lésions *post mortem* sont réduites à leur plus simple expression.

Examen macroscopique (Dr Gallais).

Autopsie complète : type Letulle.

Incision cutanée : toute trace de graisse a complètement disparu.

La section des côtes amène l'ouverture du cul-de-sac pleural droit avec écoulement abondant de liquide séro-fibrineux légèrement jaune, de deux litres environ.

En enlevant le plastron sterno-costal, la plèvre viscérale droite semble se décortiquer spontanément du poumon. En réalité il s'agit de fausses membranes infiltrées d'hémorragies qui sont particulièrement épaisses au niveau du lobe moyen et du lobe inférieur sur la face diaphragmatique. De la coupole diaphragmatique partent des ponts adhérentiels épais vers la gouttière postérieure.

Le poumon est petit et rétracté. Sa face inférieure porte une zone ecchymotique de la surface d'une paume de main, ulcérée en son centre. Il s'agit manifestement de l'affleurement d'un abcès de la base pulmonaire ; on le pénètre facilement, il s'en écoule un liquide purulent, d'aspect crème ou chocolat.

Poumon gauche normal.

Cœur normal.

Reins normaux. Disparition complète de la graisse périrénale. Surrénales de volume normal se décollant spontanément du pôle rénal.

Rate normale.

Foie pesant 1.400 grammes, d'aspect normal. Pas la moindre zone d'abcédation ou de diffluence lorsqu'on le débite en coupes minces.

Estomac : infiltration hémorragique de la région fundique; amincissement considérable de la paroi.

Intestin grêle : d'une minceur considérable, avec infiltration vasculaire.

Côlon : l'ouverture du cadre colique le montre rempli d'une boue très molle, jaunâtre. Après lavage on trouve à la partie moyenne du côlon ascendant une ulcération caractéristique en bouton de chemise : les bords de l'ulcération regardant la lumière colique sont en relief. C'est la seule que l'on trouve.

Testicules d'apparence normale.

Crâne : décalottage. Apparence normale ; poids 1.450 gr. Dissection de l'hypophyse d'apparence normale.

En résumé l'examen macroscopique nous montre :

1. Deux lésions dont la nature amibienne est vraisemblable : l'abcès du poumon et l'ulcération colique.

2. Des troubles trophiques portant sur le tissu graisseux et une atrophie considérable des parois de l'estomac et du grêle.

Les prélèvements furent envoyés au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Marseille où ils ont été étudiés par le Dr H. Gastaud, dont voici les comptes rendus d'examen :

Intestin grêle : l'étude plan par plan montre une structure approximativement normale des couches profondes, contrastant avec des lésions intenses de la muqueuse et de la sous-muqueuse.

L'aspect atrophique généralement décrit à cette dernière est difficilement évaluable, en raison de l'œdème vraiment extraordinaire qu'elle présente. Cet œdème dilacère les tissus, et les cellules fibrocytique et histiocytiques qui y sont contenues prennent un aspect étiré et étoilé très particulier. Déjà marqué dans la sous-muqueuse, l'œdème prend son maximum d'importance dans le chorion des villosités qui prennent de ce fait un aspect épaissi avec grosse extrémité distale, ne pouvant être mieux comparé qu'à un battant de cloche.

Le revêtement épithélial est entièrement disparu, mettant directement le chorion œdémateux de la villosité au contact du contenu de la lumière intestinale.

Entre le fond des villosités, les glandes de Lieberkuhn sont rares, très espacées les unes des autres et présentent des lésions épithéliales, quelquefois discrètes, mais quelquefois prononcées, avec desquamation massive ; les cellules épithéliales présentant alors des lésions dégénératives importantes, principalement vacuolaires.

Contrairement à certaines études publiées, il n'existe pas d'infiltration importante d'histiocytes et de cellules rondes.

Les follicules lymphoïdes sont extrêmement rares et d'importance très diminuée. Ils sont fréquemment absents sur de longs passages.

Dans la sous-muqueuse dilacérée par l'œdème, de même que dans la musculeuse on observe dans les histiocytes ainsi que dans de nombreuses cellules mononucléées intravasculaires un pigment brun jaunâtre disposé en granulés arrondis, au nombre de dix grains par coupe cellulaire, quelquefois moins (2 à 4).

Estomac. — L'examen histologique de l'estomac montre principalement une atrophie importante de toutes ses tuniques. La musculeuse notamment est très réduite en épaisseur. Dans la couche muqueuse et sous-muqueuse on est frappé par l'absence totale de formation lymphoïde.

Il existe un œdème assez important du chorion et, de même que dans l'intestin grêle, il n'existe pas d'infiltration par des cellules rondes et des histiocytes. On observe là aussi, dans les histiocytes de la sous-muqueuse et de la musculeuse des granulations de pigment brun jaunâtre.

Gros intestin. — Le côlon montre des lésions nettement moins importantes que celles de l'estomac et surtout de l'intestin grêle. Les lésions d'atrophie intéressent exclusivement et de façon relative la muqueuse. La musculeuse est tout à fait normale et même épaisse. Les follicules lymphoïdes sont réduits à leur plus simple expression. Il existe une discrète infiltration lympho-plasmocytaire du chorion, mais on ne note aucune réaction scléreuse.

Au point de vue épithélial, on remarque un certain degré de dédifférenciation muqueuse avec hypoplasie caliciforme importante ; *pas d'ulcération.* A remarquer dans la sous-muqueuse, une très importante congestion vasculaire qui représente la lésion la plus notable au niveau du côlon.

Ganglion mésentérique. — Degré très important de congestion vasculaire. Hypoplasie très prononcée portant sur la série lymphoïde, d'où résulte une disparition de la disposition folliculaire et des centres clairs. Les lymphocytes sont rares, dispersés ; il n'existe pas de sclérose. Présence de nombreux histiocytes libres dans la lumière des sinus.

Foie. — Il montre des lésions extrêmement importantes. Ses travées sont rupturées, disloquées et il existe des lésions dégénératives parenchymateuses avec atrophie cellulaire et pyknose des noyaux prédominant au centre des lobules, avec stéatose très importante de la zone moyenne entièrement détruite dans certains lobules. Seules les régions périportales subsistent donc, avec des altération moindres mais cependant encore très importantes.

On est frappé par l'existence d'une infiltration pigmentaire à type de grains bien arrondis et très réfringents, de couleur

brun jaunâtre qui sont disposés aussi bien dans les cellules hépatiques que dans les cellules de Kupffer. Certainement pas de nature bilieuse par leur répartition topographique, et non ferreux puisque ne prenant pas du tout la coloration bleue par la méthode de Perls (1).

A noter qu'il n'existe pas de lésion inflammatoire et aucune ébauche de sclérose.

Rate. — On est frappé, dès l'abord, par une hypoplasie de la pulpe blanche, les corpuscule de Malpighi étant rares et peu fournis contenant peu de lymphocytes et entièrement dépourvus de centres clairs.

La pulpe rouge montre un épaississement des cordons de Billroth par un processus de sclérose, tandis que les sinus aplatis montrent néanmoins un rétothélium discrètement hyperplasique et hypertrophique. Les cavités sinusales sont bourrées de sang.

Le fait le plus important est une hémosidérose très importante à l'intérieur des cellules mononucléées contenues dans les tissus et surtout à l'intérieur de très nombreux histiocytes des cordons de Billroth.

Reins. — Dans le rein les glomérules sont à peu près normaux, tandis que les lésions congestives semblent porter surtout sur le floccule. Toutes les portions rétrécies des tubes urinifères sont entièrement normales ; seuls les tubes contournés présentent des lésions dégénératives assez importantes à type principalement de dégénérescence trouble et vacuolaire avec desquamation.

Absence de caractères d'infiltration et de processus de sclérose.

Pancréas. — D'une façon générale la structure de l'organe est normale. Aucune lésion inflammatoire ou de sclérose.

(1) Nous reviendrons ultérieurement sur la nature de ce pigment.

Dans la glande exocrine la disposition acineuse est bien conservée ; pas de dégénérescence parenchymateuse.

Le parencyme exocrine par contre ne paraît pas aussi normal, et l'on observe dans de nombreux îlots un état de dislocation cellulaire et de raréfaction laissant les noyaux libres dans des espaces clairs.

Poumon. — Il présente une masse centrale amorphe contenant de nombreux polynucléaires altérés, et à la périphérie des lésions d'alvéolite suppurée avec présence d'assez nombreux histiocytes lipophages ; il n'a pas été trouvé d'amibe. Absence de sclérose.

Il s'agit d'un abcès aigu du poumon dont la nature amibienne ne peut être prouvée.

Cœur. — Les fibres, dont le volume semble être diminué, sont largement séparées entre elles par un œdème interfibrillaire et intervasculaire important. Réduites en volume leur limite est très nette, mais leur fibrillation est très atténuée et il existe au surplus une lésion dégénérative très particulière, consistant en une vacuolisation du sarcoplasma périnucléaire, intéressant quelquefois le noyau. Les lésions ne sont pas généralisées à tout le myocarde : il existe des zones où elles sont nettes et d'autres où les fibres sont tout à fait normales avec striation très accusée.

Hypophyse. — Il n'y a pas de sclérose hypophysaire, mais on trouve de nombreuses cellules éosinophiles. Par contre, dans le lobe postérieur, très légère sclérose névroglique. Dans l'ensemble : peu de modifications.

Testicule. — Présente des lésions régressives importantes : aucune différenciation des spermatocytes. Des cellules d'aspect « vaguement » épithélial sont appliquées contre la paroi du tube séminifère ou décollées de cette paroi. On ne note pas de différenciation spermatogonique. Les interstices sont volumineux, non sclérosés, avec de petites plages de cellules endocrines normales. En résumé : déficit et arrêt de la spermatogénèse.

Surrénales. — La cortico-surrénale présente un état d'hypofonctionnement caractérisé par la diminution du nombre des spongiocytes.

La médullo-surrénale au contraire est très nettement hyperplasique : cellules volumineuses formant des cordons denses autour de la veine qui est particulièrement musclée.

En résumé : état d'hyperplasie de la médullo-surrénale contrastant avec l'hypoplasie de la corticale.

Thyroïde. — Aucune réaction inflammatoire interstitielle ; on note seulement une légère sclérose périvasculaire. Aspect endothéliforme du revêtement épithélial des vésicules dans lesquelles la colloïde est pâle, vacuolaire : cet aspect est caractéristique de l'aplasie thyroïdienne régressive.

Il n'a pas été retrouvé de parathyroïde.

Nature du pigment. — Nous avons noté sa présence dans des cellules mononucléées de la sous-muqueuse et surtout de la musculeuse intestinale et dans les cellules de Kupffer et les cellules hépatiques.

Nous avons vu qu'il ne s'agissait pas de pigments d'origine biliaire en raison de la répartition histologique des grains que nous avons trouvés.

S'agit-il d'un pigment ferrugineux ? En tout cas pas d'hémosidérine en raison de sa non coloration par la méthode de Perls. Quant au pigment malarique — qui contient du fer malgré la négativité des recherches colorimétriques — il se présente sous la forme de tout petits grains bruns noirs, moins réfringeants, rappelant les grains de mélanine par leur morphologie (alors qu'ils sont de nature bien différente). Il y a loin de cet aspect à ce que nous avons vu.

Nous sommes amenés, par élimination, à penser qu'il s'agit d'hémofuscine. Nous savons que ce pigment ferreux contient du fer à l'état d'ion Fe ++ ce qui entraîne sa non coloration par la méthode de Perls et sa coloration par la méthode de Turn-Rull (R. Even). Ce pigment, assez rare, existe assez

souvent associé à l'hémosidérine, et les grains prennent par la méthode de Perls une teinte verte due à la superposition de la coloration bleue à la coloration ocre inchangée de l'hémofuscine. Dans notre cas, s'il s'agit d'hémofuscine, celle-ci est présente en l'absence d'hémosidérine.

Or, l'hémofuscine est retrouvée dans l'étude histologique de la sprue par Fischer et Von Hecker (1922) sous le nom de lipofuscine, Ph. Manson-Bahr (1924) dans un cas et Adlesberg et Schein (1947) dans deux cas.

Mais s'agit-il réellement d'hémofuscine ?

Lillie, Daft et Sebrell donnèrent le nom de « pigment ceroïde » à un pigment trouvé dans le foie de rats soumis à un régime pauvre en protéines et en graisses. Ces caractéristiques sont les suivantes :

I. — Insoluble dans les solvants des lipides.

II. — Colorables par les colorants des graisses, en particulier par l'aniline et le vert de méthyle.

III. — Acido-résistant par la coloration de Ziehl-Neelsen.

IV. — Fluorescent.

Gyorgyi le retrouve dans les cirrhoses expérimentales du rat soumis à des régimes carencés.

Des chercheurs américains, dont surtout Papenheimer et Victor, à qui nous empruntons toutes ces références, montrent sa présence chez le rat, la rate, le cobaye, carencés en vitamine E (chez les témoins soumis au même régime addittionné de tocophérol ou d'huile de germe de blé, la pigmentation n'apparaît pas). Les organes atteints sont :

— Utérus ; ovaire.

— Tissu intersticiel du testicule ; cellules de Sertoli.

— Foie (cellules de Kupffer et cellules hépatiques).

— Muscles lisses (intestin, media des petites artères, rarement myocarde).

Cellules de la corne antérieure de la moelle.

Wipple et Hooper, en 1917, trouvent dans la musculeuse intestinale de chiens porteurs de fistule biliaire un pigment dont Nachtebel (1933) note la similitude avec l'hémofuscine ; reprenant une préparation ancienne de Wipple, Papenheimer montre qu'il s'agissait là aussi de ce pigment.

Dans une seule autopsie de sprue, Papenheimer et Victor retrouvent un pigment, répondant exactement à ces caractéristiques et siégeant dans le foie, la musculeuse intestinale, l'utérus (en petite quantité) et l'ovaire, le cortex surrénal ; ces auteurs notent aussi sa présence dans les mêmes organes et aussi quelquefois dans les muscles squelettiques, les cellules nerveuses (cellules pyramidales, thalamiques, médullaires) et la névroglie, les cellules myoépithéliales du rein, le myocarde, la média des petites artères, pour trois autres examens nécropsiques de malades atteints de syndromes voisins de la sprue :

1. Stomatite, hyperpigmentation cutanée, anémie, tétanie, hypoprotéinémie.
2. Fistule gastro-colique avec hypoprotéinémie et hypoglycémie.
3. Diarrhée chronique (jéjunite chronique).

Il paraît donc vraisemblable que le pigment que nous trouvons est identique à ce pigment « ceroïde » dont la présence paraît liée à un trouble de l'absorption entraînant probablement une carence en vitamine E. Des examens actuellement en cours viendront, nous l'espérons, corroborer cette supposition. Nous réservons donc à une publication ultérieure l'étude détaillée de ce pigment dont nous considérerons l'existence comme très probable en attendant des investigations plus poussées.

	Nous	Poursines et Dubarry	J. Schein	Adlersberg et Schein	Cordier, Morenas et Croizat	Nguyen Tuong	
Estomac							
Atrophie de la muqueuse et des glandes.	+	+	+	3/6	0	+	La gastroscopie a montré la fréquence de la gastrite atrophique à R. Olleros.
Œdème du chorion	+	0	+	0	0	0	
Infiltration de cellules rondes et d'histiocytes	0	+	0	0	0	+	
Aplasie lymphoïde	+	+	0	0	0	+	Cette fréquence est aussi notée par Ph. Manson-Bahr.
Atrophie de la musculeuse	+	+	0	2/6	0	+	
Intestin grêle							L'atrophie de la muqueuse et des glandes est notée par Manson-Bahr, Fischer et Von Hecker, Taysen (1 fois sur 4 autopsies), Rosenthal (3 cas), Mackie et Fairley (8 cas). Rosenthal retrouve l'inflammation dans 3 cas ; Manson-Bahr signale la fréquence de ces lésions inflammatoires.
Atrophie de la muqueuse et des glandes.	+ +	+ +	+ +	0	0	+ +	
Desquamation épithéliale	+ +	+ +	+	0	0	+	
Œdème de la sous-muqueuse	+ +	?	0	?	0	?	
Déformation en battant de cloche des villosités	+	+	+	1/5	0	0	
Aplasie lymphopoïétique	+	+	?	?	0	+	
Infiltration cellulaire du chorion	0	+	?	1/5	0	+	
Atrophie de la musculeuse	+	+	0	2/5	0	+	
Côlon							Les anciens auteurs signalent l'atteinte inflammatoire et ulcéreuse constante du côlon (148/208 Bertrand et Fontan). A noter le caractère nettement moins atrophique du côlon dans sa totalité.
Atrophie de la muqueuse	+	+	0	0	0	?	
Hypoplasie caliciforme	+	+	0	0	0		
Kystes muqueux	0	+	+	0	0	?	
Sclérose de la sous-muqueuse	+	+	0	0	+		
Légère hyperplasie de la musculeuse	+	+	0	0	+	?	
Infiltration inflammatoire	+	+	0	0	+		

COMMENTAIRES ET REMARQUES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Faisons une revue des autopsies de sprue publiées (elles ne sont pas très nombreuses et souvent incomplètes), et recherchons par cette étude les phénomènes constants dont nous aurons à tenir compte.

Portons d'abord notre attention sur le tube digestif qui semble le plus sévèrement en cause dans cette maladie où les troubles digestifs occupent le premier plan.

Nous n'avons pas trouvé d'étude biopsique ou nécropsique de la muqueuse buccale. Nous retrouvons constamment la même description macroscopique : langue rouge, dépapillée, avec des taches plus congestives et quelques aphtes sur les bords. Puis fissurations et quelquefois ulcérations.

Toute la muqueuse buccale et gingivale est rouge et peut porter des aphtes ou s'ulcérer. Il existe assez fréquemment de la stomatite angulaire (perlèche) et de la cheilite.

Ces lésions existent dans 70 % des cas (Manson-Bahr).

Nous rassemblerons les autres lésions du tube digestif dans le tableau ci-contre.

Nous pourrons donc conclure :

Les lésions dégénératives de la muqueuse de l'estomac, quoique importantes et relativement fréquentes, ne sont pas constantes ; lorsqu'elles existent elles s'accompagnent souvent d'hypotrophie de la musculeuse.

Les lésions de la muqueuse intestinale se retrouvent presque toujours ; elles entraînent la desquamation de l'épithélium

et la mise à nu de la villosité, circonstance anatomique favorisant l'infection et expliquant la relative fréquence des lésions inflammatoires. Les villosités sont déformées par l'œdème et l'atrophie. Cette atteinte des cellules intestinales entraîne le trouble de l'absorption des graisses et des glucides. Car nous savons que la cellule de l'intestin participe activement à cette absorption, et qu'elle ne joue pas le simple rôle d'une membrane semi-perméable ; une phosphorylation est nécessaire et il est généralement admis que l'épithélium intestinal en est le siège (Lazt et Verzar, Robert Dubois, J.-L. Lafon, Dubarry et Moretti). La musculeuse est souvent atteinte : l'ensemble des lésions musculaires et épithéliales explique les aspects radiologiques étudiés par Mackie et Fairley.

Le côlon est très nettement moins touché que l'ensemble du tractus digestif, mais si les phénomènes hypotrophiques sont beaucoup moins intenses, l'infiltration cellulaire, les ulcérations, témoins de l'infection, y sont très souvent retrouvées.

L'aplasie des follicules clos, particulièrement remarquable dans notre observation, a été signalée par peu d'auteurs : Poursines et Dubarry y voient une lésion secondaire à l'état cachectique.

Lésions des organes hématopoïétiques :

Nous les plaçons à côté des lésions du tissu lymphopoïétique dont nous avons vu la traduction au niveau des follicules clos. L'aplasie des ganglions et de la pulpe blanche splénique est manifeste ; dans les examens hématologiques nous remarquons le déficit des lymphocytes en regard du nombre accru des moyens et des grands mononucléaires.

L'anémie et la réaction médullaire mégaloblastique font partie de la définition de la maladie ; car si l'anémie n'est pas continuellement hyperchrome, la ponction sternale ne manque presque jamais de révéler la présence de mégaloblastes. La mensuration des hématies permet le plus souvent d'affirmer qu'il s'agit d'une anémie macrocytique.

Lésions du couple spléno-hépatique :

D'existence presque constante, les lésions du foie sont variables dans leurs formes : cirrhose atrophique ou hypertrophique, cirrhose graisseuse, atrophie jaune aiguë, lésions dégénératives diverses.

Au point de vue splénique : fibrose, hémosiderose, etc.

Lésions des glandes endocrines :

La glande interstitielle du testicule a une apparence normale.

L'hypophyse, généralement considérée comme peu modifiée dans les rares autopsies de sprue où elle fut étudiée, présente dans notre cas une prédominance de cellules éosinophiles, à rapprocher de l'aspect des hypophyses de castration chez l'homme (Roussy et Mosinger). Le lobe nerveux est d'apparence normale ;

La thyroïde et la cortico-surrénale sont en état d'hypofonctionnement, mais les autopsies sont fréquentes qui ne notent aucune altération.

L'hyperfonctionnement de la médullo-surrénale et des parathyroïdes (nous n'avons pu examiner ces dernières) n'est pas trouvé régulièrement par les histologistes.

Les îlots de Langerhans enfin subissent des altérations variables et difficiles à interpréter.

Il n'y a donc aucune lésion constante des glandes endocrines, mais un « complexe pluriglandulaire de pathologie corrélative » comme l'exprimaient Poursines et Dubarry, ce qui exprime la variabilité des constatations anatomiques. Il semble donc s'agir de phénomènes secondaires à l'état de carences et de dénutrition.

Lésions testiculaires :

Peu d'examens histologiques ont été faits. Poursines et Dubarry notent, comme nous-même, l'absence de différenciation spermatogonique et attribuent ce fait à la cachexie présentée par leur malade.

Autres lésions :

Les dystrophies de la peau et des phanères toujours notées par les cliniciens n'ont fait l'objet d'aucune étude anatomique.

Les lésions du pancréas exocrine, des reins, du cœur varient avec chaque cas et ne peuvent entrer dans le cadre général de la sprue.

Conclusions :

Ces lésions, l'inflammation colique et pulmonaire mise à part, sont : soit des dystrophies graves ou bénignes, soit des aspects fonctionnels d'hyper ou d'hypoactivité.

Ce sont de semblables lésions qui provoquent les avitaminoses chez l'homme et chez l'animal ; c'est ce rapprochement que nous allons essayer maintenant de développer.

ÉTUDE COMPARATIVE DES LÉSIONS EXPÉRIMENTALES ET HUMAINES DES AVITAMINOSES ET DE LA SPRUE

Nous avons vu, à propos de l'étude du pigment, le rôle que paraît jouer la vitamine E dans son existence. Cette avitaminose E semble pouvoir expliquer les lésions du testicule et l'état d'hypofonctionnement — tout au moins l'aspect fonctionnel de l'hypophyse voisin de l'aspect de castration. Cependant, si la dystrophie des lignées séminales est intense, nous ne retrouvons pas de cellules géantes multinucléées dans les tubes séminifères comme on en observe dans la carence expérimentale en tocophérol (Mason). Le rôle de la vitamine E dans la physiologie musculaire est bien connu (certaines myopathies sont attribuées à son absence et bénéficient de la thérapeutique par cette vitamine) : le trouble musculaire intestinal, les myosites signalées dans la sprue doivent en être rapprochées. Enfin, il semble bien que les lésions rénales de notre malade, faites essentiellement de dégénérescence de l'épithélium des tubes contournés, soient très voisines des lésions rénales observées par Marin et Moore dans l'avitaminose E expérimentale.

L'avitaminose E, très vraisemblable, et occupant une place dominante dans notre tableau clinique et anatomique, nous paraît cependant secondaire au trouble de l'absorption des graisses ; car nous ne voyons pas quel rôle peut jouer le tocophérol dans l'absorption intestinale et il est bien plus logique d'admettre qu'il subit le sort des autres lipides.

Il en est sans doute de même des vitamines A et D. La vitamine A, vitamine de trophicité épithéliale intervient-elle

dans l'atrophie des muqueuses digestives ? C'est peu probable ; car expérimentalement les seules lésions digestives observées chez l'animal carencé sont des papillomes de la jonction œsophagogastrique (Mouriquand) : là, comme au niveau des autres épithélia, la carence en facteur A se manifeste par des lésions de kératinisation. Cependant, jusqu'à présent, cette vitamine est la seule paraissant influer sur la lymphopoïèse, son absence entraînant une anémie légère avec leucopénie portant principalement sur les lymphocytes (Abbot) ; Adlersberg étudie les troubles de l'absorption du carotène dans la sprue et le déficit en vitamine A nous apparaît donc comme une carence d'absorption.

Le rachitisme fait partie du tableau clinique de la sprue infantile (Marfan, Bennet, Boudouresque), et la tétanie souvent retrouvée dans la sprue nostras comme dans la sprue tropicale est probablement aussi sous la dépendance du déficit d'absorption de l'ergostérol. Nous interprétons l'aspect hypersécrétoire de la parathyroïde, noté par plusieurs auteurs, comme une réaction à la carence en vitamine D.

La crase sanguine de notre malade n'est pas troublée, mais les sprues ne sont pas rares qui s'accompagnent de troubles de la coagulation du sang et il est aisé de les interpréter comme secondaires à une avitaminose K par trouble intestinal (Coquelet).

Nous voyons donc que la logique fait du trouble intestinal le facteur primitif et considère la carence en vitamines liposolubles comme secondaire. Le problème paraît plus complexe pour les vitamines hydrosolubles.

La vitamine B est peu en cause. Poursines et Dubarry rapprochent les lésions myocardiques de leur malade de celles observées par l'un d'eux chez un Béri-bérique. Nous-mêmes retrouvons une dégénérescence myocardique, mais, en l'absence de tout signe clinique de béri-béri, il est difficile de parler de véritable carence en facteur B^1. Dans certains cas, assez rares, on observe un syndrome neuro-anémique dans lequel

cette vitamine pourrait intervenir (Holtz et Luthy). Devant la rareté de ces faits, il est difficile de faire jouer un rôle important à cette carence dans la sprue et ainsi l'avitaminose B^1 paraît donc secondaire lorsqu'elle existe.

A priori la carence en vitamine C ne paraît pas intervenir dans la sprue. Toullec et Riou, Blanc et Siguier, écrivent cependant qu'il existe parfois dans la sprue du purpura et des troubles hémorragiques améliorables par la vitamine C. Comme il existe presque toujours une gingivo-stomatite, nous nous approchons déjà beaucoup plus des signes d'un scorbut fruste. Ce sont surtout les lésions intestinales de l'avitaminose C subaiguë expérimentale, étudiées par Mouriquand, Dauvergne et Mme V. Edel chez le rat qui se rapprochent beaucoup des lésions constatées dans notre cas, et plus encore de celles observées par Poursines et Dubarry. L'atrophie épithéliale, avec desquamation prédominant au sommet des villosités, la destruction complète ou la grave altération des cellules (modifications du chondrome et du chondriome) se retrouvent en effet dans nos observations. Nous savons qu'à l'état normal la muqueuse intestinale est particulièrement riche en vitamine C (Giroud et Leblond) et que dans la carence subaiguë expérimentale son taux diminue à mesure que se constituent les lésions sus-décrites. Aussi peut-on penser avec Dubarry et Moretti que l'acide ascorbique est un facteur d'intégrité morphologique et probablement aussi d'intégrité fonctionnelle de l'épithélium intestinal. Nous savons aussi qu'il est très lié à la physiologie des surrénales et que celles-ci jouent un rôle important dans la phosphorylation, phénomène troublé dans la sprue (Lazt et Verzär). L'état de repos physiologique de cette glande est peut-être en relation avec l'absence de la vitamine C, mais il est beaucoup plus hardi de voir dans ces deux maillons (carence en vitamine C → trouble surrénal → troubles digestifs) toute la genèse du trouble responsable de la sprue. L'absence de résultats thérapeutiques nets par la seule vitamine C, la relative rareté des signes de la série scorbutique dans cette maladie, paraissent reléguer cette

carence à un rôle de second plan. Peut-être intervient-elle soit en fragilisant la muqueuse avant la constitution de la maladie, soit en survenant secondairement pour participer à la constitution des lésions ; en tous cas son rôle ne paraît pas primitif et elle ne peut, à elle seule, tout expliquer. Il nous est donc nécessaire de chercher plus loin.

L'absence de nicotamide, depuis les succès obtenus par son administration dans la pellagre, est tenue pour principalement responsable de ce syndrome. Or, la sprue et la pellagre ont bien des points communs : outre les lésions de sclérose combinée de la moelle et l'anémie hyperchrome qui peuvent se voir dans les deux syndromes, le « mal de la Rose » se caractérise anatomiquement par ses lésions cutanées, sa stomatite et sa glossite, sa gastrite atrophique assez souvent achlorydrique avec amincissement des parois de l'estomac, son hypotrophie intestinale, sa colite ulcéreuse, voir même pseudomembraneuse (Vedder, Aldo Perroncito). Point n'est besoin d'être grand clerc pour rapprocher ces dégâts anatomiques de ceux observés dans la sprue en général et notre cas en particulier. Ajoutons à cela que des succès thérapeutiques dans la sprue ont été publiés avec la seule utilisation de l'amide nicotinique (Justin Besançon) ou associée avec la vitamine B^2 (Ph. Manson-Bahr) ; que les études anatomiques de pellagre signalent des signes d'hypofonctionnement de la surrénale et de la thyroïde comme nous le voyons dans notre autopsie. Cependant les signes coprologiques de la pellagre et de la sprue sont distincts, et même si l'avitaminose PP est un facteur déterminant de la sprue, elle ne peut, à elle seule, en expliquer tous les signes. Est-elle secondaire du trouble primitif, ou contemporaine de celui-ci ? Le problème est difficile à résoudre et nous savons d'ailleurs que même dans la pellagre interviennent probablement les vitamines B^2, B_9, voire même la biotine associée à la vitamine PP permettant des résultats thérapeutiques plus spectaculaires.

Bloomfield et Wykoff ont introduit le traitement par l'extrait de foie dans la sprue. Nous savons que cette

thérapeutique est responsable de remarquables guérisons et que ses vertus curatrices sont attribuées aux vitamines B^2 qu'elle contient.

Lucy Wills, après avoir observé des anémies macrocytiques chez les faméliques de Bombay réalise une anémie levurocurable avec diarrhée chez le singe. Miller et Rhoads, à la suite de Goldberger, provoquent par régime carencé le « black tongue » du chien caractérisé par une stomatite, une glossite, une diarrhée et une anémie curable par l'extrait de foie, et chez le jeune porc une maladie très comparable à la sprue (lésions buccales, gastrite atrophique avec achlorydrie, anémie avec réaction médullaire de cellules immatures, rachitisme, etc.). Les extraits de levure autolysée dans l'expérimentation de Lucy Wills, l'extrait de foie pour Rhoads, empêchent la production et amènent la guérison de ces syndromes. On peut objecter que la riboflavine n'est pas la seule vitamine contenue dans ces extraits ; cependant Rhoads donnant de l'indol (seul inoffensif) à des chiens carencés en seule vitamine B^2 réalise une anémie sévère curable par cette vitamine. Aussi la vitamine B^2 est-elle, à la suite de ces travaux, considérée comme un élément régulateur de l'hématopoïèse paraissant intervenir dans la sprue. Sachant que Lazt et Verzär avaient montré le rôle de la phosphorylation dans l'absorption des glucides, sachant avec Warburg que la lactoflavine phosphorique dérivait de la vitamine B^2, il était logique d'essayer la riboflavine dans le traitement de la sprue. Associée à la vitamine PP (Ph. Manson-Bahr), voire même seule (Vanotti, Pock Steen), elle a permis d'obtenir des guérisons. Reconnaissons donc l'intervention vraisemblable de cette carence, sans pour le moment en préciser le mécanisme.

Un régime dépourvu d'acide pantothénique provoque chez le chien une gastrite et une entérite, chez le porc des ulcérations digestives s'étendant de la bouche à l'anus (Mc Ilwain). (Remarquons l'analogie avec la phrase de Patrick Manson décrivant l'anatomie pathologique de la sprue, ch. II, p. 8.) Au point de vue radiologique, on constate des altérations

fonctionnelles voisines de celles observées par Mackie et Pound dans les régimes carencés et par Mackie et Fairley dans la sprue ; ces troubles peuvent être prévenus ou guéris par l'acide pantothénique et par l'inositol.

Passons sur l'atrophie testiculaire, les troubles endocriniens observés dans ces carences expérimentales, et rappelons que ces deux vitamines sont particulièrement liées au métabolisme des graisses (l'inositol permettrait en clinique humaine d'améliorer des lésions de stéatose hépatique). Enfin, les expériences de M. Piette montrent le rôle de l'acide pantothénique dans l'hématopoïèse, son absence déterminant chez le rat une anémie hyperchrome avec réaction médullaire normoblastique. L'ensemble de ces faits permet de penser à l'intervention de ces carences dans le déclanchement et l'évolution de la sprue.

Ajoutons enfin que la vitamine B^2 (lésions buccales, anémie, lésions digestives, cardiaques), la biotine (testicule, myocarde) et les autres éléments connus ou mal déterminés du groupement B^t peuvent vraisemblablement intervenir.

Mais une place à part doit être réservée à l'acide folique. Dernière venue des vitamines B^2, cette vitamine paraît jouer un rôle prépondérant dans la sprue, et les succès obtenus par cette seule thérapeutique par T.-D. Spies et ses collaborateurs en sont l'argument principal. Son action sur l'hématopoïèse est remarquable, tant dans les cytopénies alimentaires expérimentales que dans l'anémie de Biermer (thèse Moissinac). Dans la sprue (cf. thèse Fontaine inspirée par H. Bonnin), la rapidité et la netteté de l'amélioration intestinale et hématologique fait qu'il semble s'agir véritablement du remède spécifique. Chez le singe (Day, Wilson et Doan), les diarrhées par régime purifié sont rapidement guéries par l'acide folique, et comme dans la sprue il semble vraiment que cette substance soit nécessaire au fonctionnement de la cellule épithéliale de l'intestin. Il paraît logique d'admettre que le manque d'acide folique au niveau de la cellule intestinale entraînerait d'une part le déficit de phosphorylation et d'oxydo-réduction responsable du trouble de l'absorption et, d'autre part, le trouble

trophique observé dans les études anatomiques. Nous savons, de plus, en lisant P. Chauchard, que cette substance peut jouer le rôle de provitamine B^1 et surtout B^6 par le groupement ptérine qu'elle contient. Les autres carences seraient peut-être secondaires ou surajoutées : l'acide folique semble bien être le facteur d'intégrité morphologique et physiologique de l'épithélium intestinal.

Nous voyons donc la vraisemblance d'une carence complexe, peut-être initialement folique. Cette conception nous explique :

— Les troubles corrélatifs endocriniens ou métaboliques (Roussy et Mosinger ébauchent le tableau des troubles neuro-endocriniens d'origine carentielle). Car la relative bénignité des lésions surrénales nous fait écarter la participation initiale du déficit cortical dans la genèse du trouble, comme le suggéreraient les expériences de Lazt et Verzär et de Robert Dubois. Nous savons d'ailleurs, avec Ferrebee, Clark, que la surrénale n'est pas nécessaire à la phosphorylation et nous pensons qu'il s'agit là aussi d'un trouble secondaire, corrélatif, conséquence du manque des ergones vitaminiques.

— Les troubles de l'hématopoïèse par l'absence des facteurs foliques, B^1, B^2, PP, B^6, Pantothénique, etc.

— La formation d'une entéropathie non microbienne portant principalement sur l'intestin grêle (acide folique, vitamine C, acide pantothénique...) qui ensuite va accroître la carence et la perpétuer.

— Le fait que certaines autopsies ne révèlent aucune lésion nette : la mort a pu survenir alors que l'entéropathie par carence n'était pas encore constituée et qu'il s'agissait simplement d'un trouble fonctionnel digestif par avitaminose.

Ce qu'elle ne peut expliquer, c'est la quasi-constance des lésions inflammatoires du gros intestin, alors que cet organe semble avoir souffert beaucoup moins de la carence et présente une certaine intégrité morphologique. Ce sont ces lésions qui vont faire maintenant l'objet de notre étude.

Nous venons d'attirer l'attention sur cette colite microbienne si souvent retrouvée dans les autopsies de sprues, même lorsqu'il n'existe pas de lésions intestinales (autopsie de Cordier, Morenas et Croizat). Cette infection colique est-elle une simple lésion secondaire — ce qui surprend un peu étant donné l'intégrité morphologique de l'épithélium — ou intervient-elle dans la genèse de la sprue ?

Nous savons qu'un certain nombre de vitamines peuvent être synthétisées par des bactéries, et en particulier dans le milieu intestinal chez l'animal et aussi chez l'homme. En 1920 déjà, Portier et Mme Randoin avaient mis en évidence ce phénomène.

Pour l'acide folique cette notion est à l'origine même de nombreuses expérimentations sur sa carence : tous les arguments prouvant cette biosynthèse sont exposés dans l'article très documenté de Teply, Krehl et Elvehjem.

Mais l'acide folique n'est pas le seul à être synthétisé dans la lumière colique ; cette biosynthèse a été démontrée pour la plupart des vitamines du groupe B. Nous sommes peu renseignés sur son mécanisme biochimique, mais la vaste documentation de Bicknell et Prescott nous résume les connaissances actuelles sur ce phénomène .

En 1943, Najjar et Holt démontrent que la vitamine B^1 est synthétisée dans le côlon chez l'homme, et qu'elle y est absorbée. Harris et Thimann confirment le fait et ajoutent la riboflavine (vit. B^2). Nous savons par ailleurs que par son noyau ptérine, l'acide folique peut jouer le rôle de pro-vitamine B^2 (P. Chauchard) et que lui-même est synthétisé. Ellinger et ses collaborateurs montrent en 1943 la synthèse de la vitamine PP, observent chez l'homme une carence faisant suite à une prise orale de pénicilline (1945) et démontrent en 1947 que les bactéries coliformes et en particulier *Escherichia Coli* sont les agents de cette synthèse. Le fait est confirmé par Teply, Krehl et Elvehjem, Kodicek et ses collaborateurs, et d'autres auteurs. Chez l'animal la vitamine B^6, la biotine,

l'inositol, l'acide pantothénique sont ainsi synthétisés (Bicknell et Prescott). Il paraît donc logique d'admettre cette synthèse pour l'ensemble des vitamines B^1 et B^2. Enfin, la seule vitamine liposoluble pour laquelle cette origine microbienne est démontrée est la vitamine K (Komberg, Daft et Sebrell, cités par H. Bonnin). Il est plus hardi d'étendre cette notion à la vitamine C dont nous savons qu'elle peut avoir une origine endogène chez certains enfants (Rohmer) et qu'elle est particulièrement abondante dans la paroi de l'intestin (Giroud et Leblond). Pour les autres vitamines le fait est encore plus douteux.

Ceci nous permet d'interpréter certains faits cliniques encore mal élucidés :

— Granulopénies et leucopénies post-sulfamidothérapiques, expérimentalement curables par l'acide folique, malheureusement moins actif en clinique humaine.

— Effet protecteur de la vitamine C dans les accidents de la sulfamidothérapie.

— Avitaminoses par prise orale d'antibiotiques fréquentes au laboratoire, rares en clinique (Ellinger, etc.).

— Association plus fréquente de troubles carentiels et de dysenterie bacillaire : pellagre (D. M. Silvermann) ; Hobbs et Forbes, à propos de troubles carentiels oculaires survenant chez des prisonniers de guerre des Japonais, écrivent : « Le fait qu'au moins 62 % des cas apparurent après une épidémie de dysenterie qui atteint la majorité des prisonniers est probablement significatif, en faveur de l'effet que de telles maladies peuvent avoir sur la biosynthèse et l'absorption des vitamines. »

— Le fait que dans les études anatomiques de pellagre on trouve de façon quasi constante des lésions de colite ulcéreuse, voire même pseudo-membraneuse (Aldo Perroncito, Bicknell et Prescott).

— Nous avons vu que l'aspect radiologique du grêle dans la sprue et les « deficiency states » était comparable aux aspects

étudiés dans la carence expérimentale en acide pantothénique et en inositol : or, cet aspect a été observé fréquemment par D. M. Silvermann dans des dysenteries bacillaires et des salmonelloses prouvant ainsi qu'un trouble microbien colique peut entraîner des modifications du grêle d'origine vraisemblablement carentielle.

— La dysenterie amibienne enfin, dont nous savons qu'elle entraîne une modification de la flore colique (Le Dantec, Deschiens, Bonnin, Blanc et Siguier, V. Raynes), est peut-être à l'origine de certaines pellagres (Blanc et Siguier, Le Sann) et d'autres carences.

Il semble donc que le déséquilibre microbien puisse jouer un rôle dans le déclanchement de la polyavitaminose principalement folique qu'est la sprue. En Indochine, les conditions pouvant troubler cette flore sont peut-être particulièrement réunies : amibiase, dysenterie, climat, germes locaux. Nous savons, en effet, qu'il existe des types tropicaux de flore intestinale, variant avec le lieu, et qu'en Indochine l'équilibre est certainement perturbé car les selles des individus sains ont un *p*H acide (V. Rayne) et non basique comme il l'est généralement en France.

Notre intention n'est pas d'entrer dans le détail de ce déséquilibre dont l'étude se heurte à d'innombrables difficultés. Restant sur le terrain solide de l'anatomie pathologique, nous avons voulu attirer l'attention sur la colite microbienne et montrer le processus pathogénique possible qu'elle nous suggère.

CONCLUSIONS

1. — Nous rapportons une observation inédite de sprue tropicale avec une étude anatomique et histologique : l'autopsie fut faite trois heures après la mort.

2. — Les lésions observées sont :

— Atrophie de la muqueuse de l'intestin grêle avec desquamation épithéliale prédominant au sommet des villosités, et mise à nu de celles-ci dans la lumière intestinale ; absence de lésions inflammatoires ; œdème du chorion et atrophie de la musculeuse.

— Atrophie importante de la muqueuse et de la musculeuse gastrique.

— Stéatose hépatique avec présence d'un pigment, aussi bien dans les cellules de KUPFFER que dans les cellules hépatiques : il semble s'agir d'un pigment céroïde lié à la carence en vitamine E.

— Anémie et aplasie des formations lymphoïdes, aussi bien intestinales que ganglionnaires spléniques.

— Hyperfonctionnement médullo-surrénal, état de repos histo-physiologique de la cortico-surrénale et de la thyroïde et vraisemblablement aussi de l'hypophyse antérieure ; le pancréas endocrine subit lui aussi des altérations, d'interprétation plus délicate. Il paraît logique de concevoir ce complexe dysendocrinien comme un processus « corrélatif » dû à l'absence d'ergones vitaminique et du déficit d'absorption protidique.

— Régression histo-physiologique du testicule.

— Altérations dégénératives du myocarde et du rein, qu'il est difficile de rattacher à une cause précise.

Contrastant avec des lésions dystrophiques, le gros intestin, peu touché par ce trouble général, est le siège de lésions inflammatoires.

3. — Nous rapprochons ces lésions de celles que l'on rencontre dans les avitaminoses expérimentales ou humaines. Le manque d'acide folique est probablement le fait dominant. Cette substance paraît jouer un rôle prépondérant dans la physiologie et l'intégrité morphologique de la muqueuse intestinale.

4. — Le mécanisme de la carence est mal élucidé. Sachant que la flore intestinale peut réaliser la synthèse de l'acide folique et de nombreuses vitamines, et tenant compte de la grande fréquence des lésions inflammatoires coliques, nous pensons que le déséquilibre de cette flore est un élément important dans la création de la carence.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. DUPÉRIÉ

Vu :
Le Président du Jury,
H. BONNIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 12 Juillet 1948

Le Recteur,
A. MARCHAUD

BIBLIOGRAPHIE

ABBOT. — « Effet de l'avitaminose A sur la forme sanguine de l'homme » (*Amer. J. of Physiol.*, 126, p. 254, 1939).

ADLERSBERG (D.) et SCHEIN (J.). — « Etude anatomique de dix cas de sprue » (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 134, pp. 1459-1467, 1947).

ANGULO et SPIES (T.). — « Détermination de l'acide folique dans les aliments habituellement consommés par des malades atteints de sprue tropicale » (*Amer. J. of Trop. Baltimore* pp. 315-323, 1947).

ARETAGI CAPPADOCIS. — *De causis et signis acutorum et diuturnorum morborum libri quator* (Hermanus Boerhave, Ludg, Batav., MDCCXXXC).

ASHFORD (B. K.). — « La sprue est-elle une moniliase du tube digestif ? » (*Amer. J. of Trop. Dis.*, 3, pp. 32-46, 1915-1916).

BENARD, RAMBERT, GAULLIER et PEQUIGNOT. — « Traitement d'un cas de sprue par l'acide folique » (*Paris Méd.*, vol. 38, pp. 40-47, 1948).

BENNETT (T. L.). — « La maladie de Gee » (*Presse Méd.*, pp. 1459-1463, 1934).

BERTHIER (J.). — *Du traitement de la diarrhée de Cochinchine par le régime lacté mixte* (thèse Montpellier, 1874).

BERTRAND et FONTAN. — *De l'entéro-colite chronique endémique des pays chauds*, Paris, 1887.

BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *Guide clinique et thérapeutique à l'usage des médecins des T. F. E. O.* (S. I. L. I., Saïgon, 1946).

Blanc (F.) et Siguier (F.). — *Mémoire sur le traitement d'assaut des amibiases chroniques et à rechute par l'association émétine-pénicilline-ganidan* S. I. L. I., Saïgon, 1946).

Blanc (F.) et Siguier (F.). — « Les pellagres endogènes post-dysentériques » (*Sem. H p. Paris*, t. 23, pp. 1405-1414, 1947).

Bicknell (F.) et Prescott (F.). — *The vitamins in medicine*, 2e édition, Londres, 1947.

Bloomfield et Wykoff. — « Rémission d'une sprue à la suite d'un régime riche en foie » (*California and West Med.*, 27, 1191-1193, 1927).

Bonnin (H.). — « La colite amibienne » (*Gaz. Sc. Méd. Bordeaux*, 1935).

Bonnin (H.) et Courdurier. — « La culture d'entamœba histolica et ses applications cliniques » (Congrès de l'amibiase, *Maroc Méd.*, pp. 323-351, 1936).

Boucher. — « La colibacillose dans la pathogénie de la sprue » (*J. Méd. Lyon*, 16, pp. 511-512, 1935).

Boudouresque (J.). — « La maladie cœliaque » (*Questions Méd. d'Actualité*, juin-juillet 1939).

Burgdorf et Barry. — « Sprue Nm tropicale » (*Journ. Am. Méd. Assoc.*, vol. 112, pp. 2508, 1939).

Carnegie Brown. — *Sprue and his treatment*, Londres, 1908.

Castellani. — « La pluralité des espèces des champignons du muguet sous les climats tempérés » (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 30, pp. 149-154, 1916).

Cazal (P.) et Maleki (A.). — « Sprue tropicale avec anémie biermerienne » (*Sem. H p. Paris*, 23, pp. 2701-2703, 1947).

Chalard (du). — *Contribution à l'étude pathogénique de la sprue et de ses rapports avec l'anémie de Biermer* (thèse Paris, 1938).

Chauchard (P.). — « Une nouvelle vitamine : l'acide folique » (*La Revue Scientifique*, 85, pp. 683-686, 1947).

Clark (J. W.). — « Le complexe vitamine B et la surrénalectomie » (*Endocrinology*, 28, p. 545, 1941).

Coquelet (O.). — « Les syndromes hémorragiques d'origine hépatique » (*Acta Gastro-Enter. Belgica*, 10, pp. 1-30, 1947).

Cordier, Morenas et Croizat. — « Etude anatomo-pathologique d'une sprue » (*Arch. Mal. App. Dig.*, 26, pp. 361-368, 1936).

Deschiens (R.). — « Le rôle de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique dans l'amibiase » (*Ann. Inst. Pasteur*, 61, p. 8, 1938).

Deschiens R.). — « Modification du pouvoir pathogène de l'amibe en culture » (Congrès de l'amibiase, *Maroc Méd.*, pp. 353-354, 1936).

Dubarry (J.) et Moretti (G.). — « Des parentés morbides de la sprue » (*Biol. Méd.*, 35, n° 12, 1946).

Dubois (R.). — *Clinique et physiopathologie des maladies cœliaques*, Masson, Paris, 1939.

Dutroulau. — *Traité des maladies des Européens dans les pays chauds*, Paris, 1861.

Elders. — « Conception de la sprue tropicale » (*Méd. Welt.*, 3, pp. 367-368, 1929).

Ellinger (P.), Coulson et Benesch. — « Synthèse de la flore intestinale dans la lumière du côlon par la flore bactérienne » (*Nature*, 154, pp. 270-272, 1944).

Ellinger (P.) et Shattock. — « Carence en nicotamide après pénicilline orale » (*Brit. Méd. J.*, p. 611, 1946).

Ellinger (P.), Abdel Kader (M.-M.) et Emmanuelowa (A.). — « Les bactéries intestinales et leur production et consommation de nicotamide » (*Brit. J. Exp. Path.*, 148, pp. 91-97, 1947).

Even R.). — Article « Cirrhose pigmentaire » *in Traité de Médecine*, t. VIII, Masson, 1948.

Faber. — « Un cas de diarrhée tropicale chronique avec étude anatomique de l'intestin » (*Hosp. Tid. Kobenh.*, 4, pp. 313-332, 1904).

Ferrebee (J.-W.). — « Effet de la surrénalectomie sur la phosphorylation des vitamines B^1 et B^2 » (*J. Biol. Chem.*, 136, p. 719, 1940).

Fischer et Von Kecker. — « Sur un cas de sprue » (*Virchow's Arch. F. Path.* an 137, p. 417, 1922).

Fleury (P.) et Ballatre (P.). — « Acquisitions récentes sur le meso-inositol » (*Presse Médicale*, 1948, pp. 25-26).

Flye Sainte-Marie. — « L'amibiase en milieu indigène marocain » (Congrès de l'amibiase, *Maroc Méd.*, pp. 149-161, 1936).

Fontaine. — *L'acide folique dans le traitement de la sprue* (thèse Bordeaux, 1948).

Giroud (A.). — Tome XII, article « Acide ascorbique » *in Traité de Physiologie de Roger et Binet*, Paris, Masson, 1940.

Glynn (Le) et Rosenheim (M.). — « Chyladénectasie avec steatorrhée et aspect d'anémie d'Addison » (*J. Path. and Bact.*, 47, 285, 290, 1938).

Hanes (F.-M.). — « La bibliographie d'Ashford sur la sprue » (*Puerto Rico J. of Pub. Health. and Trop. Med.*, 13, pp. 427-484, 1938).

Harris et Thimann. — « Vitamines et Hormones », volume III (*N. Y. Acad. Press*, 1945).

Herelle (F. de). — *Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses*, pp. 293-295.

Hobbs (H.-E.) et Forbes (F.-A.). — « Troubles oculaires chez les prisonniers de guerre d'Extrême-Orient » (*Lancet*, pp. 149-15 , 1946).

Holtz et Lüthy. — « Affections funiculaires en cas de sprue indigène » (*Helvetia Med. Acta*, 6, pp. 415-426, 1939).

Joyeux. (Ch.). — *Précis de Médecine coloniale*, Masson, Paris, 1944.

Justin-Besançon. — « Action de l'amide nicotinique dans un cas de sprue » (*C. R. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 55, pp. 1135-1141, 1932).

KELSCH (H.). — « Contribution à l'anatomie pathologique de la dysenterie chronique » (*Arch. Physiol.*, 5, p. 406, 1873).

KODICEK (E.), CARPENTER et HARRIS. — « Action Pellagrigène du Maïs » (*Lancet*, pp. 616-618, 1947).

KOHLBRUGGE. — *Arch. F. Schiff. und Trop. Hyg.*, 5, p. 394, 1901.

LAFON (J.-L.). — *A propos de la sprue nostras. Essai sur la pathologie de l'absorption intestinale* (thèse Paris, 1940).

LAVERAN. — « Note relative au nématoïde de la diarrhée de Cochinchine » (*Gaz. Hebd. Méd. et Chir.*, 14, p. 42, 1877).

LAZT et VERZÄR. — « Intoxication chronique par l'acide iodoacétique et ses rapports avec la maladie de Gee-Herter » (Arch. F. *Gaz. Physiol.*, 237, pp. 483-493, 1936).

LE DANTEC (A.). — « Présence d'une levure dans la sprue ; sa signification pathogénique » (*C. R. Soc. Biol.*, 64, pp. 1066-1068, 1908).

LE SANN (A.). — *Amibiase et avitaminose, considérations pathogéniques et cliniques* (thèse Bordeaux, 1948).

LE ROY DE MÉRICOURT et LAYET. — Art. « Cochinchine » (*Dictionnaire des Sciences Médicales*, Paris, 1876).

LOPEZ (G.-C.), SPIES (T.), MENENDEZ et LOPEZ TOCA. — « L'acide folique dans la guérison des malades atteints de la sprue » (*Journ. Am. Méd. Assoc.*, pp. 906-911, 1946).

MAHÉ. — Articles « Géographie Médicale » et « Diarrhée Endémique » (*Dictionnaire encyclopédique des Sc. Méd.*, Paris, 1882).

MAC ILWAIN (H.). — « Caractères biochimiques des agents chimiothérapiques » (*Biochem. J.*, 38, p. 187, 1944).

MACKIE et POUND. — « Modifications radiologiques de l'intestin des animaux en état de dénutrition » (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 104, pp. 613-618, 1935).

MACKIE, MILLER et RHOADS. — « Modifications radiologiques de l'intestin dans la sprue » (*Am. Journ. Trop. Med. Baltimore*, 15, pp. 571-59, 1935).

MACKIE et FAIRLEY. — « Anatomie pathologique de la sprue » (*Indian J. of Med. Res.*, 16, pp. 799-826, 1929).

MACKIE et FAIRLEY. — « Syndrome clinique et chimique apparaissant dans les lymphadenomes et les maladies voisines des ganglions mésentériques » (*Brit. Méd. J.*, 1, pp. 375-380, 1937).

MANSON (P.). — *Notes sur la sprue* (« Chinese Customs 19th Issue »).

MANSON (P.). — *Maladies des pays chauds* (traduction française, Masson, Paris, 1908).

MANSON BAHR (Ph.). — *Brit. Med. Journ.*, 2, p. 17, 1914.

MANSON-BAHR (Ph.). — *Synopsis of Tropical Medecine*, Londres, 1945.

MANSON BAHR et WILLONGHBY. — « Etude sur la sprue portant sur 200 cas » (*Qualorly Med. Journ.*, 23, 411-442, 1930).

MANSON BAHR (Ph.). — « La glossite et le complexe B^2 dans la pellagre et la sprue » (*Lancet*, pp. 317 et 356, 1940).

MANSON BAHR (Ph.) et OWEN CLARCK. — « Traitement de la sprue par l'acide folique » (*Lancet*, 2, 903-904, 1946).

MARFAN (A.-B.). — « La maladie cœliaque, maladie de l'absorption intestinale » (*Le Nourrisson*, 28, pp. 1-21, 1940).

MARTIN (A.-J.P.) et MOORE (T.). — « Effet de la carence prolongée en vitamine E chez le rat » *J. Hygiène*, 49, p. 643, 1939).

MASON (K.-E.). — « Différence des lésions testiculaires après carence en vitamine A et après inanition » (*Am. J. Anatom.*, 52, p. 153, 1933).

MILLER et RHOADS. — « Production chez le chien d'un syndrome proche de la sprue par une carence en vitamine B^2 » (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30, p. 540, 1933).

MOISSINAC (J.). — *Un facteur hématopoïétique : l'acide folique* (thèse Bordeaux, 1947).

MOURIQUAND. — *Vitamines et carences alimentaires* (Albin Michel, Paris, 1942).

MOURIQUAND, DAUVERGNE et EDEL (M^me^). — « Recherches biocliniques sur les entéropathies par carence » (*Presse Méd.* pp. 1929-1931, 1939).

NAJJAR et HOLT. — « La biosynthèse de la thiamine chez l'homme » (*J. Am. Med. Assoc.*, 123, p. 683, 1943).

NGUYEN TUONG. — *Considérations cliniques et biologiques sur la sprue tropicale* (thèse Hanoï, 1937).

OLLEROS (A.-R.). — « L'estomac dans la sprue tropicale » (*Puerto Rico J. Publ. Health and Trop. Med.*, 1938).

PAPENHEIMER (A.-M.) et VICTOR (J.). — « Pigment céroïde dans les tissus humains » (*Am. J. of Pathol.*, 22, pp. 395-405, 1946).

PERRONCITO (A.). — Article « Pellagre » *in* ROGER ; WIDAL et TEISSIER, t. 7, *Traité de Médecine.*

PIETTE (M.). — « Etudes sur l'anémie par carence d'Addison-Biermer » (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 27, 653 ; 28, p. 324, 1946 ; 29, p. 525, p. 529, p. 1028, 1947).

POCK-STEEN (P. V.). — « Le diagnostic de la sprue » (*Schweiz Med. Wschr.*, 20, p. 385, 1940).

PORTIER et RANDOIN (Mme) . — « Création de vitamine dans l'intestin des lapins recevant une nourriture stérilisée à haute température » (*C. R. Acad. Sciences*, 170, pp. 478-480, 1920).

POURSINES (Y.) et DUBARRY (J.). — « Etude anatomique et histologique d'un cas de sprue » (*Marseille Méd.*, t. 79, 1-15 déc. 1942).

RAMBERT (P.). — « L'acide folique dans le traitement des anémies » (*Sem. Hôp. Paris*, 23, pp. 2614-2618, 1947).

RAYNES (V.). — « Le problème de l'amibiase. Les associations microbiennes et parasitaires en Cochinchine » (*Médecine Tropicale*, 8, pp. 181-192, 1948).

REITSCHEL. — « Maladie cœliaque de Gee-Herter-Heubner » (*Deutsche Med. Woch.*, 64, pp. 73-78, 1938).

RHOADS (C.-P.). — « Vitamines ; thérapeutique par la vitamine B^2 » (*Journ. Med. Assoc.*, 122, pp. 297-302, 1939).

RHOMER (P.), BEZSSONOFF, SACREZ et LEROUX (Mlle). — « La genèse du scorbut » (*Sem. H p. Paris*, 24, pp. 651-655, 1948).

ROSENTHAL (H.). — « L'intestin dans la sprue indigène » (*Virchow's Arch. F. Anat. Physiol.*, 298, p. 706, 1937).

ROUSSY (G.) et MOSINGER. — *Traité de neuro-endocrinologie* (Masson. Paris, 1946).

SAINT-VEL. — *Traité des maladies intertropicales* (Paris, 1868).

SCHEIN (J.). — « Syndrome de Sprue non tropicale avec lésions intestinales non décrites jusqu'à maintenant » (*Gastro-Ent. Baltimore*, pp. 438-461, 1947).

SILVERMANN (D.-M.). — A la suite de l'article d'ADLESBERG et SCHEIN (*Journ. Am. Med. Assoc.*, vol. 134, p. 1467, 1947).

SPIES (T.), MILANES, MENENDEZ, MARY KOCH et VIRGINIA HINNINCK. — « Traitement de la sprue par l'acide folique » (*J. Lab. and Cl. Med.*, 31, p. 227, 1946).

SUAREZ (R.-M.). — « Revue clinique et hématologique de la sprue fondée sur 150 cas » (*Puerto Rico Journ. of Publ. Health. Med.*, décembre 1938).

SUAREZ (R.-M.), SPIES (T.), SUAREZ (R.-M. junior). — « Traitement, de la sprue par l'acide folique » (*Ann. of Int. Med.*, 20, p. 643, 1947).

TEPLY (L.-J.), KREHL (W.-A.) et ELVEHJEM (C.-A.). — « La synthèse intestinale de la niacile et l'acide folique chez le rat » (*Am. J. of Physiol.*, 148, pp. 91-97, 1947).

THAYSEN (T.-E. Hess). — « La stéatorrhée idiopathie, la sprue tropicale et non tropicale et l'infantilisme intestinal » (*Arch. Mal. App. Digest.*, 24, pp. 123-169, 1934).

THIN (G.). — « Psilosis en sprue » (*Practitionnes.* 39, p, 337, 1887).

TOULLEC et RIOU. — « Le problème thérapeutique de la sprue » (*Revue Médicale d'Extrême-Orient*, p. 830, 1938).

TRIKI (L.). — *L'anémie macrocytique levuro-curable* (thèse Paris, 1939).

VAN DER BURGH. — *Sprue indienne* (*aphtes tropicales*), Batavia, 1880.

VANOTTI (A.). — « L'avitaminose B^t » (*Revue Méd. Suisse, Rom.* p. 662, 1940).

VERZAR (L.). — « Cortex surrénal et absorption intestinale » (*Am. J. of Dis. and Nutrit.*, pp. 545-546, 1937).

Imprimerie SAMIE, 21-23, rue Teulère — Bordeaux. — Dépôt légal n° 15461 — 1er Trimestre 1954